

**OPTIMASI FORMULA *FAST DISINTEGRATING TABLET*
EKSTRAK DAUN JAMBU BIJI (*Psidium guajava* L.) DENGAN
KOMBINASI BAHAN PENGHANCUR *CROSPVIDONE* DAN
BAHAN PENGISI MANITOL**

SKRIPSI



Oleh :

**BUDI PRAMONO
K. 100 050 245**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Sediaan obat alam sebagai warisan budaya nasional Indonesia dirasa semakin berperan dalam pola kehidupan masyarakat dari sisi kesehatan maupun perekonomian. Masyarakat semakin terbiasa menggunakan sediaan bahan obat alam dan semakin percaya akan kemanfaatannya bagi kesehatan. Sediaan obat alam yang terdapat di Indonesia sangat beragam, sebagai salah satu contoh sediaan obat alam yang bisa dimanfaatkan yaitu daun jambu biji (*Psidium guajava* L.). Daun jambu biji tua mengandung berbagai macam komponen yang berkhasiat diantaranya bermanfaat sebagai anti bakteri, obat penyakit diare dan penyakit demam berdarah *dengue*. Salah satu komponen yang terkandung didalam daun jambu biji yaitu *quercetin* (flavonoid) bermanfaat untuk menaikkan jumlah trombosit melalui mekanisme peningkatan jumlah sitokin. Di dalam tubuh sitokin berperan meningkatkan kekentalan pembuluh darah sekaligus mengaktifkan sistem pembekuan darah. Penelitian terkait yang pernah dilakukan oleh Nasirudin dan Soegijanto, bagian Ilmu Kesehatan Fakultas Kedokteran UNAIR menunjukkan ekstrak daun jambu biji dapat mempercepat pencapaian jumlah trombosit lebih dari 100.000/ μ l dan dapat meningkatkan jumlah trombosit pada penderita demam berdarah *dengue* (Anonim, 2008).

Penggunaan obat dari bahan alam dirasa kurang praktis karena pada umumnya disajikan dengan cara direbus atau diseduh sehingga perlu

dikembangkan sediaan obat yang lebih praktis dan menarik yaitu dengan dibuat sediaan *fast disintegrating tablet*. *Fast disintegrating tablet* adalah salah satu bentuk sediaan tablet yang mudah hancur dalam rongga mulut menjadi partikel-partikel kecil tanpa bantuan air dari luar dan dapat hancur kurang dari 1 menit sehingga mudah digunakan khususnya untuk pasien pediatri, geriatri, pasien kelainan jiwa, pasien muntah atau *motion sickness*, serta pasien dengan kesulitan menelan obat. *Fast disintegrating tablet* diharapkan mampu memberikan onset yang lebih cepat sehingga dapat meningkatkan efektivitas obat karena tidak melalui proses *disintegrasi* (pecahnya tablet menjadi granul) tetapi tablet langsung pecah menjadi partikel-partikel kecil (Sulaiman, 2007).

Dalam formula *fast disintegrating tablet* memerlukan penambahan bahan penghancur agar tablet cepat hancur didalam mulut. Bahan penghancur yang digunakan yaitu *crospovidone* yang termasuk dalam *superdisintegrant*. *Crospovidone* mempunyai aksi kapiler (*capillary action*) yang sangat tinggi sehingga ketika tablet bersinggungan dengan air, dengan cepat air akan berpenetrasi masuk kedalam pori-pori tablet. Akibatnya ikatan antar partikel menjadi lemah dan tablet akan pecah (Sulaiman, 2007). Selain itu, proses kompresi menyebabkan partikel *crospovidone* mengalami deformasi, tetapi ketika bersentuhan dengan air, partikel tersebut dengan cepat kembali ke bentuk normal dan kemudian membengkak, sehingga memberikan tekanan hidrostatik yang menyebabkan tablet hancur (Balasubramaniam *et al*, 2008). Bahan pengisi yang digunakan yaitu manitol yang berfungsi untuk memperbaiki sifat-sifat tablet seperti meningkatkan daya kohesi sehingga dapat di kempa langsung atau untuk

memacu aliran. Manitol mempunyai rasa yang manis dan memberikan rasa dingin di mulut. Manitol mudah larut dalam alkalis dan air, sukar larut dalam gliserin, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter (Armstrong, 2006). Kombinasi keduanya akan mempengaruhi sifat fisik *fast disintegrating tablet* yaitu dapat memberikan waktu hancur yang cepat dan cenderung konstan di semua kekuatan kompresi, kekerasan tablet cukup keras dengan tingkat kerapuhan rendah, serta terasa manis di mulut (Segale *et al.*, 2006).

Berdasarkan hal tersebut perlu ditentukan pengaruh kombinasi bahan penghancur *crospovidone* dan bahan pengisi manitol terhadap sifat fisik *fast disintegrating tablet* ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.). Formula optimum ditentukan dengan studi optimasi model *simplex lattice design* dengan keuntungan model optimasi yang relatif sederhana dan rancangan formula yang terarah.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang dapat dirumuskan permasalahan:

1. Bagaimana pengaruh kombinasi *crospovidone* dan manitol terhadap sifat fisik *fast disintegrating tablet* ekstrak jambu biji yaitu kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet ?
2. Pada konsentrasi berapa kombinasi *crospovidone* dan manitol yang dapat menghasilkan *fast disintegrating tablet* ekstrak daun jambu biji yang memiliki sifat fisik yang optimum ?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui pengaruh kombinasi *crospovidone* dan manitol terhadap sifat fisik *fast disintegrating tablet* ekstrak jambu biji (*Psidium guajava* L.) yaitu kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet.
2. Mengetahui konsentrasi *crospovidone* dan manitol yang dapat menghasilkan *fast disintegrating tablet* ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) yang memiliki sifat fisik yang optimum.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tanaman Jambu Biji (*Psidium guajava* L.)

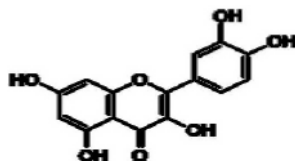
a. Sistematika dan klasifikasi jambu biji

Kingdom	: Plantae (tumbuh-tumbuhan)
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Bangsa	: Myrtales
Suku	: Myrtaceae
Marga	: Psidium
Jenis	: <i>Psidium guajava</i> L. (Syamsuhidayat dan Hutapea, 1991).

b. Kandungan zat

Daun jambu biji mengandung total minyak 6% dan minyak atsiri 0,365%; 3,15% resin; 8,5% tannin; dan lain-lain. Komposisi utama minyak atsiri yaitu μ -

pinene, *2-pinene* *limonene*, *menthol*, *terpenyl acetate*, *isopropyl alcohol*, *longicyclene*, *caryophyllene*, *2-bisabolene*, *caryophyllene oxide*, *2-copanene*, *farnesene*, *humulene*, *selinene*, *cardinene* and *curcumene*. Minyak atsiri dari daun jambu biji juga mengandung *nerolidiol*, *2-sitosterol*, *ursolic*, *crategolic*, dan *guayavolic acids*. Selain itu juga mengandung minyak atsiri yang kaya akan *cineol* dan empat *triterpenic acids* sebaik ketiga jenis flavonoid yaitu; *quercetin* (Gambar 1), *3-L-4-4-arabinofuranoside* (*avicularin*) dan *3-L-4-pyranoside* dengan aktivitas anti bakteri yang tinggi (Anonim, 2006).



Gambar 1. Struktur Dari *Quercetin*

2. Ekstraksi (Penyarian)

Ekstraksi atau penyarian merupakan peristiwa perpindahan masa zat aktif yang semula berada di sel ditarik oleh cairan penyari sehingga zat aktif larut dalam cairan hayati. Pada umumnya penyarian akan bertambah baik bila permukaan serbuk simplisia yang bersentuhan dengan penyari semakin luas. Metode dasar penyarian adalah maserasi, perkolasi, dan soxhletasi. Pemilihan terhadap ketiga metode tersebut disesuaikan dengan kepentingan dalam memperoleh sari yang baik (Anonim, 1986).

a. Maserasi

Maserasi merupakan cara penyarian yang sederhana. Proses maserasi dengan cara merendam serbuk simplisia dalam cairan penyari. Cairan penyari yang digunakan dapat berupa air, etanol, atau pelarut lain. Maserasi pada umumnya

dilakukan dengan cara 10 bagian simplisia dengan de rajat halus yang cocok dimasukkan ke dalam bejana, dituangi 75 bagian penyari, ditutup dan dibiarkan selama 5 hari terhindar dari cahaya. Sambil berulang-ulang diaduk, diserkai lalu dipekatkan dengan penyulingan atau penguapan pada tekanan rendah dan suhu 50°C hingga konsentrasi yang dikehendaki. Cara ekstraksi ini sederhana dan mudah dilakukan tetapi membutuhkan waktu lama dan penyaringan kurang sempurna (Anonim, 1986).

b. Perkolasi

Secara umum, perkolasi dinyatakan sebagai proses dimana obat yang sudah halus, zat yang larutnya diekstraksi dalam pelarut yang cocok dengan cara melewati perlahan-lahan melalui obat dalam suatu kolom. Obat dimampatkan dalam alat ekstraksi khusus disebut perkulator, dengan ekstrak yang telah dikumpulkan disebut perkolat. Sebagian besar ekstraksi obat dilakukan dengan cara perkolasi (Ansel, 1989).

c. Soxhletasi

Metode penyarian soxhletasi dilakukan dengan mele takkan bahan yang akan diekstraksi dalam sebuah kantong ekstraksi di bagian dalam alat ekstraksi dari gelas yang bekerja secara kontinyu. Wadah gelas yang mengandung kantong diletakkan diantara labu destilasi dan suatu pendingin balik yang dihubungkan dengan labu melalui pipa. Labu tersebut berisi bahan pelarut yang mudah menguap dan mencapai ke dalam pendingin aliran balik melalui pipa, berkondensasi di dalamnya, menetes di bagian atas bahan yang diekstraksi dan menarik keluar bahan yang diekstraksi. Larutan dikumpulkan dalam wadah gelas

dan setelah mencapai tinggi maksimalnya, secara otomatis dipindahkan ke dalam labu. Dengan demikian zat yang tereskraksi, terakumulasi melalui penguapan bahan pelarut murni (Voight, 1984).

3. *Fast Disintegrating Tablet*

Fast disintegrating tablet adalah salah satu bentuk sediaan tablet yang mudah pecah dan cepat larut dalam rongga mulut tanpa bantuan air dari luar dan dapat hancur kurang dari 1 menit. Dengan demikian, tablet ini mudah ditelan bagi pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan obat (Honey, *et al*, 2008) dan juga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat (Kundu *and* Sahoo, 2008).

Pembuatan *fast disintegrating tablet* dapat dilakukan dengan beberapa cara, antara lain :

a. *Freeze drying*

Dalam metode ini obat (zat aktif) diselimuti matrik yang larut air bertujuan untuk meningkatkan waktu hancur tablet dalam beberapa detik ketika dimasukkan ke dalam mulut. Kekurangan dari metode ini membutuhkan biaya yang tinggi dan memiliki keterbatasan dalam penyesuaian dosis. Metode ini dapat digunakan untuk zat aktif yang secara kimia stabil, tidak larut air, dan memiliki ukuran partikel kurang dari 50 μm . Dosis tablet hanya terbatas hingga 60 mg, semakin tinggi ukuran partikel akan mengakibatkan sedimentasi selama proses produksinya (Kundu *and* Sahoo, 2008).

b. *Moulding*

Moulding dilakukan dengan dua cara, yaitu *Moulding* dengan pemberian tekanan dan *moulding* dengan pemberian pemanasan. *Moulding* dengan pemberian tekanan dilakukan dengan cara campuran bahan yang telah dicampur, dibasahkan dengan pelarut (biasanya air atau etanol) didalam plat sehingga membentuk massa lembab.

Moulding dengan pemanasan, obat dilarutkan dengan matrik yang mudah meleleh. Produk yang dihasilkan dengan metode ini berupa dispersi padat yang memiliki keuntungan mudah larut dalam waktu 5-15 detik dan dapat dibuat dengan dosis tinggi. Kekurangan metode ini yaitu memiliki kestabilan obat yang rendah, memiliki kekerasan tablet yang rendah, dan membutuhkan banyak biaya (Kundu and Sahoo, 2008).

c. *Kempa Langsung*

Merupakan pencetakan bahan obat dan bahan tambahan yang berbentuk serbuk antar partikel sehingga tablet memiliki kekompakan yang cukup (Voigt, 1984). Metode ini menghindari banyak masalah yang ada pada granulasi basah dan kering, tetapi sifat fisik, masing-masing bahan pengisi merupakan hal kritis dimana perubahan yang sedikit saja dapat merubah sifat alir dan kompaktibilitas menjadi tidak sesuai untuk dikempa langsung (A nonim, 1995). Beberapa keuntungan diantaranya: tahapan produksinya sangat singkat (hanya pencampuran dan pengempaan), peralatan yang dibutuhkan tidak banyak, ruangan yang dibutuhkan kecil dan tidak banyak, tenaga yang dibutuhkan lebih sedikit karena prosesnya singkat maka stabilitasnya tetap terjaga (dapat meningkatkan stabilitas

produk (Sulaiman, 2007). Metode kompresi langsung merupakan metode pembuatan *fast disintegrating tablet* yang paling mudah (Kundu, 2008), prosesnya tidak menggunakan air dan tidak dilakukan pemanasan sehingga sangat cocok untuk obat-obat yang mudah terpengaruh terhadap adanya air dan pemanasan (Rawas-Qalaji, *et al*, 2006).

Dalam pembuatan *fast disintegrating tablet* dibutuhkan adanya *super disintegrant* dalam formulasi tablet dan bahan-bahan yang mudah larut dalam air untuk meningkatkan waktu hancur tablet (Rawas-Qalaji, *et al.*, 2006). *Super disintegrant* mempunyai peranan penting dalam formulasi *fast disintegrating tablet* (Kundu, 2008) dan umumnya digunakan pada konsentrasi kecil, biasanya 1 sampai dengan 10% berat relatif terhadap total berat tablet. Contoh *superdisintegrants* adalah *crospovidone*, *microcrystalline cellulose* dan *sodium glycolate pati* (Makooi-Morehead *et al.*, 1999).

4. Bahan Tambahan

a. Bahan Pengisi

Bahan pengisi menjamin tablet memiliki bobot dan ukuran tablet yang diinginkan jika dosis zat aktif tidak cukup untuk membuat massa tablet, memperbaiki daya kohesi sehingga tablet dapat dikempa dengan baik, serta mengatasi masalah kelembaban yang mempengaruhi kestabilan zat aktif. Bahan pengisi dalam formulasi *fast disintegrating tablet* biasanya memakai bahan yang mudah larut dalam air dan dapat memberikan rasa nyaman di dalam mulut (Kundu *and* Sahoo, 2008). Adapun sifat bahan pengisi harus netral secara fisiologis dan

kimia (Voigt, 1984). Dalam formulasi *fast disintegrating tablet* bahan pengisi yang biasanya digunakan adalah manitol (Camarco *et al*, 2006).

b. Bahan Penghancur (*Superdisintegrant*)

Bahan penghancur atau *superdisintegrant agent* merupakan bahan utama dalam formulasi *fast disintegrating tablet*. *Superdisintegrant* ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet saat kontak dengan air dimana akan menaikkan luas permukaan dari fragmen-fragmen tablet yang akan mempermudah lepasnya obat dari tablet (Alifah, 2002). Daya mengembang *superdisintegrant* sangat tinggi dan cepat sehingga mampu mendesak kearah luar secara cepat yang akan menyebabkan tablet cepat hancur (Sulaiman, 2007).

Beberapa aksi *superdisintegrant* dalam mendistegrasikan tablet, antara lain:

1) Aksi kapiler (*Capillary action*)

Tablet yang merupakan hasil pengempaan dari granul, memiliki pori-pori kapiler. Dan pada saat tablet bersinggungan dengan medium air, maka air akan berpenetrasi masuk ke dalam pori-pori tablet. Akibatnya ikatan antar partikel menjadi lemah dan pada akhirnya tablet akan pecah (Sulaiman, 2007).

2) Pengembangan (*Swelling*)

Beberapa bahan penghancur apabila terkena air maka akan mengembang, akibatnya partikel penyusun tablet akan terdesak dan pecah. Hancurnya tablet dengan mekanisme ini dipengaruhi oleh struktur pori-pori tablet. Semakin kecil pori-pori granul yang ada di dalam tablet, maka semakin besar tenaga untuk menghancurkan tablet (Sulaiman, 2007).

3) Perubahan bentuk (*Deformation*)

Partikel yang mengalami penekanan pada proses pengempaan akan berubah bentuknya. Apabila tablet terkena air maka partikel yang membentuk tablet akan kembali ke bentuk asalnya, maka partikel tablet akan berdesakan sehingga tablet dapat hancur (Sulaiman, 2007).

c. Bahan pelicin

Bahan pelicin ditambahkan pada pembuatan tablet yang berfungsi untuk mengurangi gesekan yang terjadi antara dinding ruang cetak dengan tablet (*lubricant*), memperbaiki sifat alir granul (*glidant*) atau mencegah bahan yang dikempa agar tidak melekat pada dinding ruang cetak dan permukaan punch (*anti adherent*). Bahan pelicin yang biasanya digunakan adalah magnesium stearat, asam stearat, talk (Sheth and Shangraw, 1980)

d. Bahan Pemanis (*Flavour*)

Bahan pemanis sering digunakan untuk menutupi rasa pahit atau rasa tidak enak dari obat yaitu sakarida, siklamat, dekstrat dan bahan pemanis lainnya yang cocok. Rentang penimbangan bahan pemberi rasa dari 1% hingga 4% dari berat total tablet.

5. Sifat Fisik Campuran Serbuk

a. Sifat Alir

Sifat alir serbuk dapat diketahui dengan 2 cara, yaitu dengan pengukuran secara langsung (kecepatan alir) dan pengukuran secara tidak langsung (sudut diam dan pengetapan).

1) Uji kecepatan alir

Uji kecepatan alir merupakan metode pengukuran yang sangat sederhana dan dapat langsung diketahui kecepatan atau waktu yang dibutuhkan sejumlah serbuk untuk mengalir. Pada umumnya serbuk dikatakan mempunyai sifat yang baik jika 100 gram serbuk yang diuji mempunyai waktu alir 10 detik atau mempunyai kecepatan alir 10 gram/detik (Sulaiman, 2007).

2) Uji sudut diam

Uji sudut diam merupakan uji pengukuran sifat alir secara tidak langsung. Sudut diam merupakan sudut yang dapat dibentuk oleh sejumlah serbuk setelah serbuk diberi perlakuan (Sulaiman, 2007). Sudut diam adalah sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel yang terbentuk kerucut dengan bidang horizontal, granul atau serbuk yang mempunyai sudut diam lebih besar atau sama dengan 40° (biasanya mempunyai sifat alir yang kurang baik). Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh bentuk ukuran dan kelembapan serbuk. Serbuk akan mudah mengalir jika mempunyai sudut diam kurang dari 30° dan tidak lebih dari 40° (Banker dan Anderson, 1986).

3) Uji Pengetapan

Pengukuran sifat alir dengan metode pengetapan yaitu dengan melakukan penghentakan (*tapping*) terhadap sejumlah serbuk dengan menggunakan alat volumeter (*mechanical tapping device*) (Sulaiman, 2007). Serbuk mempunyai sifat alir bagus bila indeks tapnya tidak lebih dari 20% (Fudholi, 1983).

b. Kandungan Lembab (*Moisture Content*)

Material yang akan dikempa harus memiliki kandungan lembab/kadar air dalam batas-batas tertentu. Hal ini penting karena berhubungan dengan sifat alir, proses pengempaan, kompatibilitas, dan stabilitas. Salah satu cara untuk mengetahui kelembaban suatu bahan padat adalah dengan perhitungan menggunakan data berdasarkan bobot keringnya. Angka hasil perhitungan ini dianggap sebagai kandungan lembab (*MC/ moisture content*) (Sulaiman, 2007).

c. Kompaktibilitas dan Kompresibilitas

Kompaktibilitas merupakan kemampuan bahan untuk membentuk massa yang kompak setelah diberi tekanan. Pengujiannya dilakukan dengan menguji kekerasan tablet hasil pengempaan dengan volume dan tekanan tertentu.

Kompresibilitas adalah kemampuan serbuk untuk berkurang atau menurun volumenya setelah diberi tekanan atau perlakuan lainnya (*pressure or stress*). Pengujiannya dapat dilakukan dengan mengukur pengurangan volume atau ketebalan tablet terhadap sejumlah tertentu serbuk setelah diberi tekanan atau pengetapan (uji pengetapan serbuk) (Sulaiman, 2007).

6. Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman Bobot

Menurut Farmakope Indonesia III (Anonim, 1979), keseragaman bobot ini ditentukan berdasarkan pada ada atau tidaknya penyimpangan bobot yang dihasilkan terhadap bobot rata-rata tablet. Untuk tablet yang tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut : 20 tablet dihitug bobot rata-ratanya, jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2

tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan di kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan di kolom B.

Tabel 1. Persentase Penyimpangan Bobot Tablet Menurut Farmakope Indonesia III

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg-150 mg	10%	20%
151 mg-300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

b. Kekerasan

Tablet harus mempunyai kekuatan atau kekerasan tertentu serta tahan atas kerapuhan agar dapat bertahan terdapat berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengiriman (Lachman *et al.*, 1994). Kekerasan digunakan sebagai parameter tekanan mekanik seperti guncangan dari tekanan pengempaan. Adapun faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet yaitu tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa (Parrot, 1971).

c. Kerapuhan

Kerapuhan adalah parameter lain dari ketahanan tablet dalam pengikisan dan guncangan. Besaran yang dipakai adalah persen bobot yang hilang selama pengujian dengan alat *friabilator*. Faktor-faktor yang mempengaruhi kerapuhan antara lain banyaknya kandungan serbuk (*fines*) (Parrott, 1971).

d. Waktu Hancur

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk cepat hancur menjadi partikel-partikel kecil begitu berada didalam mulut dan melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh supaya semua komponen obat dapat diabsorbsi dalam saluran pencernaan. Faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet adalah ukuran partikel serbuk, konsentrasi bahan pengikat, bahan penghancur, sifat fisik tablet serta kekerasan tablet (Parrott, 1971).

e. Respon Rasa

Uji respon rasa dilakukan dengan teknik sampling acak (*random sampling*) dengan populasi heterogen sejumlah 20 responden dengan mengisi angket yang disediakan. Setiap responden mendapatkan kesempatan yang sama untuk merasakan sampel. Respon rasa dikelompokkan dari tingkat sangat manis, manis, tidak manis/hambar, pahit, sangat pahit. Data disajikan dalam bentuk histogram menurut persentase responden dengan respon yang diberikan (Nugroho, 1995).

7. Optimasi Metode *Simplex Lattice Design*

Optimasi adalah suatu metode atau desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis. Metode *simplex lattice design* adalah metode optimasi yang sederhana, baik digunakan untuk optimasi campuran antar bahan dalam sediaan padat, semi padat atau pemilihan pelarut (Amstrong and James, 1996).

Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan mengubah

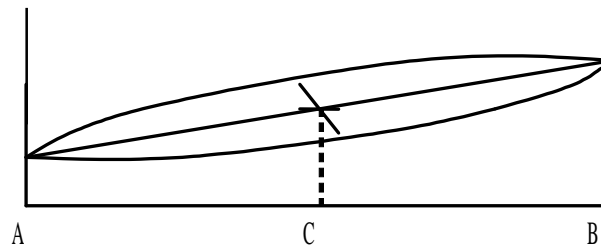
sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. Jika X_1 adalah fraksi dari komponen 1 dalam campuran fraksi, maka :

$$0 \leq X_1 \leq 1 \quad i = 1, 2, \dots, q \quad \dots \dots \dots (1)$$

Campuran akan mengandung sedikitnya satu komponen adalah te tap, ini berarti :

$$X_1 + X_2 + \dots + X_q = \dots \dots \dots (2)$$

Area yang menyatakan semua kemungkinan kombinasi dari komponen - komponen dapat dinyatakan oleh interior dan garis batas dari suatu gambar dengan q tiap sudut dan $q-1$ dimensi (Armstrong and James, 1986). Semua fraksi dari kombinasi 2 campuran dapat dinyatakan sebagai garis lurus (gambar 3) sbb:



Gambar 2. Metode Simplex Lattice Design Model Linear

Tiap ujung dari garis tersebut menyatakan komponen murni, oleh karena itu fraksi komponen itu adalah 1. Titik A menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen A, komponen B tidak ada. Garis AB menyatakan semua kemungkinan campuran A dan B. Titik B menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen B, komponen A tidak ada. Titik C menyatakan campuran 0,5 komponen A dan 0,5 komponen B. Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan persamaan :

$$Y = \beta_1 (A) + \beta_2 (B) + \beta_{12} (A) (B) \dots \dots \dots (3)$$

Keterangan:

Y = Respon

A, B = Fraksi dari tiap komponen

β_1, β_2 = Koefisien regresi dari A, B

β_{12} = Koefisien regresi dari interaksi A-B

Untuk $q=2$, maka persamaan (2) berubah menjadi $A+B = 1$

Setelah harga koefisien A diketahui maka dapat dicari harga koefisien B.

Setelah semua nilai didapatkan dimasukkan ke dalam garis maka akan didapatkan *counter plot* yang diinginkan (Amstrong and James, 1996).

8. Kromatografi Lapis Tipis

Kromatografi lapis tipis merupakan metode pemisahan fitokimia (Stahl, 1985). Senyawa yang diuji dapat berupa senyawa tunggal maupun campuran pelacakan spot dapat dengan sinar UV maupun sinar tampak. Lapisan yang memisahkan, yang terdiri atas bahan-bahan berbutir-butir (fase diam), ditempatkan pada penyangga berupa pelat gelas, logam atau lapisan yang cocok. Metode ini hanya memerlukan investasi yang kecil untuk perlengkapan, menggunakan waktu yang singkat untuk menyelesaikan analisis, memerlukan jumlah cuplikan yang sedikit dan penanganannya sederhana (Stahl, 1985).

Campuran yang akan dipisahkan berupa larutan, ditotolkan berupa spot atau pita (awal). Setelah pelat atau lapisan ditaruh didalam bejana tertutup rapat yang berisi partikel pengembang yang cocok (fase gerak), pemisahan terjadi selama perambatan kapiler (pengembangan). Selanjutnya, senyawa yang tidak berwarna harus ditampakkan (dideteksi). Deteksi dengan menggunakan sinar ultraviolet 254

atau 366 nm. Jika dengan kedua cara tersebut tidak dapat terdeteksi harus dicoba dengan reaksi kimia.

Parameter kromatografi untuk perhitungan kualitatif maupun kuantitatif dalam menguji sampel dengan kromatografi lapis tipis adalah waktu retensi. Retensi waktu (R_f) merupakan perbandingan jarak tempuh solut dibanding jarak tempuh fase gerak (Stahl, 1985).

9. Monografi Bahan Tambahan

a. *Crospovidone*

Crospovidone merupakan *superdisintegrant* yang berasal dari homopolimer dari 1-etil pirolidin-2-1. *Crospovidone* digunakan dalam pembuatan tablet dengan metode kempa langsung, granulasi basah dan granulasi kering dengan konsentrasi antara 2-5%. *Crospovidone* merupakan serbuk putih atau putih-kekuning-kuningan, mudah mengalir, cepat hancur, tidak berbau, higroskopis (Kibbe, 2006).

Partikel *crospovidone* mempunyai bentuk partikel berpori yang mudah menyerap air melalui aksi kapiler. Selain itu, proses kompresi menyebabkan partikel *crospovidone* mengalami deformasi, tetapi ketika bersinggungan dengan air dengan cepat partikel *crospovidone* kembali ke bentuk normal dan menyerap air sehingga dapat mempercepat waktu hancur dan disolusi tablet serta mempunyai daya kompresibilitas yang tinggi dengan tingkat kerapuhan yang rendah (Balasubramaniam *et al*, 2008). Kelarutan *crospovidone* bersifat praktis tidak larut dalam air sehingga *crospovidone* cepat mengembang dan hancur serta tidak membentuk gel yang dapat menghambat disolusi obat. Polimer *crospovidone* bersifat non ionik sehingga mekanisme kerjanya tidak dipengaruhi

oleh perubahan pH serta tidak membentuk reaksi kompleks dengan zat aktif yang bersifat ionik (Anonim, 2004).

b. Manitol

Manitol digunakan sebagai bahan tambahan dalam formulasi tablet. Manitol bersifat *inert*, dapat digunakan sebagai bahan tambahan pada tablet kunyah karena memberi rasa enak, manis yang ringan dan dingin, rasa lembut dan meleleh dimulut. Manitol mudah larut dalam larutan alkalis dan air, sukar larut dalam gliserin, sangat sukar larut dalam etanol dan, praktis tidak larut dalam eter. Adapun penggunaan manitol dalam formulasi tablet yaitu 10% - 90% w/w untuk kompresi langsung (Armstrong, 2006). Pada metode kempa langsung, manitol mampu menjaga rasa manis, dan rasa dingin di mulut, mudah larut serta cepat hancur (Camarco *et al*, 2006).

Manitol merupakan gula alkohol isomer optik dari sorbitol. Mempunyai sifat alir yang jelek, membutuhkan lubrikan pada jumlah yang besar pada proses pengempaan, rendah kalori dan nonkariogenik (Sulaiman, 2007).

c. Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan campuran magnesium dengan asam organik solid yang mengandung magnesium stearat dan magnesium palmitat ($C_{32}H_{62}MgO_4$). Magnesium stearat digunakan sebagai bahan pelicin (lubrikan) dalam kapsul dan tablet dengan konsentrasi 0,25% - 5,0% w/w. Pemerian: serbuk halus, licin, putih, dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, etanol (95%) P dan dalam eter P. sukar larut dalam benzene dan etanol (95%) (Allen *and* Luner, 2006).

d. *Orange Flavour*

Orange flavour adalah bahan yang biasanya digunakan untuk memberi rasa atau meningkatkan rasa pada tablet-tablet yang dikehendaki larut atau hancur di mulut sehingga lebih dapat diterima oleh konsumen. *Flavour* dapat diberikan dalam bentuk padat (*spray dried flavours*) atau dalam bentuk minyak atau larutan (*water soluble*) flavour. Dalam bentuk padat lebih mudah penanganannya dan secara umum lebih stabil dalam bentuk minyak (Sulaiman, 2007).

e. Laktosa

Laktosa digunakan sebagai bahan pengering dalam formula tablet. Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu. Dalam bentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat. Konsentrasi laktosa yang digunakan dalam formulasi adalah 65% - 85%. Laktosa merupakan serbuk atau masa hablur, keras, putih, atau putih krem (Kibbe, 2000). Laktosa adalah bahan yang bersifat kompresibel, namun sifat alirnya jelek, dapat menyerap kelembaban dari udara sehingga kemungkinan dapat berpengaruh pada sifat fisik tablet (Sulaiman, 2007).

E. Landasan Teori

Penelitian yang pernah dilakukan oleh Nasirudin dan Soegijanto, Bagian Ilmu Kesehatan Fakultas Kedokteran UNAIR menunjukkan bahwa ekstrak daun jambu biji dapat meningkatkan jumlah trombosit pada penderita demam berdarah *dengue* pada anak hingga 100 ribu millimeter per kubik tanpa efek samping (Anonim, 2008). Ekstrak daun jambu biji untuk pengobatan demam berdarah akan dibuat dalam bentuk sediaan *fast disintegrating tablet* agar efek suatu obat diharapkan dapat segera terjadi.

Fast disintegrating tablet adalah salah satu bentuk sediaan tablet yang mudah pecah dan cepat larut dalam rongga mulut tanpa bantuan air dari luar dan dapat hancur kurang dari 1 menit. Dengan demikian, tablet ini mudah ditelan bagi pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan obat (Honey, *et al*, 2008). Pemilihan bahan penghancur dan bahan pengisi merupakan tahap penting untuk memperoleh *fast disintegrating tablet* yang memiliki waktu hancur yang cepat dan stabil selama penyimpanan (Kucinskaite *et al.*, 2007).

Bahan penghancur yang digunakan yaitu *crospovidone* yang mempunyai aksi kapiler (*capillary action*) yang sangat tinggi sehingga ketika tablet bersinggungan dengan air ludah, dengan cepat air akan berpenetrasi masuk kedalam pori-pori tablet. Akibatnya ikatan antar partikel menjadi lemah dan tablet akan pecah (Sulaiman, 2007). Selain itu, proses kompresi menyebabkan partikel *crospovidone* mengalami deformasi, tetapi ketika bersentuhan dengan air, partikel tersebut dengan cepat kembali ke bentuk normal dan kemudian membengkak, sehingga memberikan tekanan hidrostatik yang menyebabkan tablet hancur (Balasubramaniam *et al*, 2008).

Bahan pengisi yang digunakan yaitu manitol yang berfungsi untuk memperbaiki sifat-sifat tablet seperti meningkatkan daya kohesi sehingga dapat di kempa langsung atau untuk memacu aliran. Manitol mempunyai rasa yang manis dan memberikan rasa dingin di mulut serta dalam pembuatan tablet dengan metode kempa langsung memberikan waktu alir yang baik. Manitol mudah larut dalam alkalis dan air, sukar larut dalam gliserin, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter (Armstrong, 2006).

Kombinasi bahan penghancur *crospovidone* dan bahan pengisi manitol akan mempengaruhi sifat fisik *fast disintegrating tablet* yaitu dapat memberikan waktu hancur yang cepat dan cenderung konstan di semua kekuatan kompresi, kekerasan tablet cukup keras dengan tingkat kerapuhan rendah, serta terasa manis di mulut (Segale *et al.*, 2006). Untuk mengetahui pada konsentrasi berapa kombinasi *crospovidone* dan manitol dapat menghasilkan *fast disintegrating tablet* ekstrak daun jambu biji yang memiliki sifat fisik yang optimum digunakan optimasi model *simplex lattice design*.

F. Keterangan Empiris

Kombinasi bahan penghancur *crospovidone* dan bahan pengisi manitol akan memberikan pengaruh terhadap sifat fisik *fast disintegrating tablet* ekstrak daun jambu biji (*Psidium guajava* L.) yaitu kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet serta pada konsentrasi tertentu kombinasi *crospovidone* dan manitol akan memberikan sifat fisik tablet yang optimum .